

ОТЗЫВ

официального оппонента Власова Тимура Дмитриевича, доктора медицинских наук, профессора на диссертационную работу Коробкина Егора Александровича на тему: «Роль изменений редокс-статуса в патогенезе остеопении при хроническом лимфоцитарном лейкозе», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология

Актуальность темы диссертационной работы

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) — одно из самых распространенных лимфопролиферативных заболеваний старшей возрастной группы с выявляемостью от 3 до 7 случаев на 100 тыс. населения. При этом заболевании, как и при многих других гематологических заболеваниях, наблюдаются многочисленные вторичные нарушения, патогенез которых разнообразен и изучен недостаточно. В частности, недостаточно хорошо изучены изменения систем оксидантов-антиоксидантов в механизмах устойчивости опухолевых клеток и в механизмах вторичных повреждений. Известно, что В-лимфоциты при ХЛЛ за счет активации внутриклеточных сигнальных путей способны к усилению окислительного фосфорилирования в митохондриях, в них снижена активность НАДФН-оксидазы 2-го типа, каталазы, повышена экспрессия гемоксидазы-1, глутатионпероксидазы, ферментов рециркуляции глутатиона, СОД-2, тиоредоксинов, что ведет к формированию порочного круга при ХЛЛ и устойчивости клеток ХЛЛ к окислительному стрессу, противоопухолевой терапии. В тоже время у больных ХЛЛ значительно чаще по сравнению со здоровыми происходит потеря костной массы, снижение минеральной плотности костной ткани, развитие остеопении, остеопороза. При этом, риск снижения минеральной плотности костной ткани при ХЛЛ составляет 67 %, выявляемость остеопороза при ХЛЛ составляет 14,7 %, остеопении — 35 %.

Снижение минеральной плотности костной ткани происходит как результат преобладания остеорезорбции над остеосинтезом. С учетом данных о формировании окислительного стресса при ХЛЛ, а также роли прооксидантных и антиоксидантных факторов в регуляции ремоделирования костной ткани вполне обоснованным является гипотеза о том, что окислительный стресс может выступать одним из механизмов снижения минеральной плотности костной ткани при ХЛЛ, мишенью

патогенетической терапии, а его метаболиты выступать в роли диагностических и прогностических факторов остеопении и остеопороза. В связи с этим, актуальность темы диссертационной работы Коробкина Е.А. несомненна.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

На основе детального анализа литературных данных диссертант обоснованно выбрал биохимические маркеры окислительного стресса и информативные показатели ремоделирования костной ткани, что определило направление основных исследований и позволило получить убедительные результаты.

Ключевые положения, выводы и рекомендации, представленные в научно-квалификационной работе Коробкина Е.А., подтверждены клинико-инструментальными данными, основаны на значительном объеме фактических результатов, репрезентативном количестве образцов биоматериала, использованием современных биохимических, иммунологических, морфологических методов и проанализированы с применением современных подходов к статистической обработке. Представленная работа имеет значение не только для патофизиологии, но и для онкогематологии.

Применяемые в работе методики в полной мере позволили раскрыть поставленные в работе вопросы, а анализ полученного материала проведен на высоком методическом уровне. Все это подтверждает достоверность и высокую степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Существенным достоинством диссертационной работы является обширный объем клинических наблюдений, что крайне важно для получения достоверных данных. Следует отдельно отметить, что выбор и формирование дизайна исследования, соответствующее последним рекомендательным документам, первичное клиническое обследование 370 больных с ХЛЛ, а затем динамическое в течение 6 месяцев наблюдение и обследование 76 пациентов с установленным диагнозом ХЛЛ и остеопении, подбор современных лабораторных и статистических

методов с интерпретацией полученных данных осуществлены лично Коробкиным Е.А. Все это подтверждает достоверность полученных результатов. Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным объёмом клинических наблюдений, четким подбором групп, правильным дизайном исследования строгим соблюдением принципов доказательной медицины. Автором использован комплекс современных клинических, лабораторных, биохимических, морфологических и статистических методов, соответствующих требованиям современных исследований.

В научно-квалификационной работе Коробкина Е.А. показано, что остеопения у больных ХЛЛ сопряжена с тяжелым течением опухолевого процесса с преобладанием пациентов со стадиями, согласно классификации Binet, В и С, назначением полихимиотерапии, увеличением в крови количества лимфоцитов с антигенами опухолевого клона, активности лактатдегидрогеназы, соответствующими морфологическими признаками в костной ткани, показателями минерального обмена и костного метаболизма в сыворотке и в костной ткани в динамике 6-месячного наблюдения (на старте исследования только в шейке бедренной кости, через 6 месяцев наблюдения – в поясничном отделе позвоночника, проксимальном отделе бедренной кости и в ее шейке). Обнаружено, что у больных ХЛЛ и остеопенией в сыворотке на старте исследования и особенно через 6 месяцев в сыворотке снижается концентрация ионизированного кальция, фосфора, общего витамина D, тестостерона, терминального С-пропептида проколлагена I типа, увеличивается концентрация С-телопептида коллагена I типа, в костной ткани снижается концентрация матричной металлопротеиназы-2 и увеличивается концентрация матричной металлопротеиназы-9.

Впервые установлено, что у больных ХЛЛ и признаками остеопении в костной ткани окислительный стресс проявляется накоплением первичных, вторичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в гептановой и в изопропанольной фазах липидного экстракта, ранних продуктов окислительной модификации белков нейтрального и основного характера. Отмечается снижение резервно-адаптационного потенциала и общего антиоксидантного статуса. Окислительный стресс в сыворотке проявляется на

старте исследования и прогрессирует через 6 месяцев наблюдения первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ.

Впервые с использованием регрессионного анализа созданы математические модели для расчета вероятности возникновения остеопении у больных ХЛЛ по концентрации в сыворотке фосфора и количеству в крови CD19⁺, CD43⁺ лимфоцитов, показателей редокс-статуса и минерально-костного обмена в сыворотке на старте исследования, расчета минеральной плотности костной ткани на старте исследования и через 6 месяцев наблюдения на основании показателей редокс-статуса в сыворотке на старте исследования, а также расчета редокс-статуса в костной ткани на основании показателей редокс-статуса в сыворотке. Данные математические модели зарегистрированы в установленном порядке как программы для ЭВМ.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Практическая значимость работы состоит в том, что соискателем были разработаны программы для ЭВМ по математическому моделированию вероятности возникновения остеопении у больных ХЛЛ через 6 месяцев на основании концентрации в сыворотке показателей редокс-статуса и минерально-костного обмена на старте исследования. Данные программы могут быть применены при разработке новых диагностических биомаркеров для повышения эффективности скрининга и мониторинга уязвимых групп населения, при разработке прогностических критериев и внедрения персонализированного подхода к лечению в зависимости от наличия или отсутствия признаков остеопении у больных с ХЛЛ.

Теоретическая новизна представлена в виде описания проведенного анализа закономерностей изменений редокс-статуса у больных ХЛЛ и остеопенией на основании оценки содержания в костной ткани и в сыворотке продуктов ПОЛ, продуктов окислительной модификации белков, резервно-адаптационного потенциала и общего антиоксидантного статуса, что расширяет современные фундаментальные представления о патогенезе снижения минеральной плотности костной ткани при ХЛЛ.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.3.3. Патологическая физиология, в частности пунктам: п. 2. — «Изучение механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенных факторов, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний»; п. 3. — «Изучение механизмов системных изменений при локальном повреждении и закономерностей генерализации патологических процессов»; п. 10. — «Анализ взаимоотношений общего и частного, части и целого, единства и борьбы противоположностей в динамике развития патологического процесса или болезни».

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По результатам исследования автором опубликовано 19 научных работ, отражающих содержание диссертации, в том числе 3 статьи включенные в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ рецензируемых научных изданиях Перечня ВАК при Минобрнауки России, 3 статьи — в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, 4 — в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций, 4 — в иных изданиях, а также получено 5 свидетельств о регистрации программ для ЭВМ.

Содержание и оформление диссертационной работы

Диссертационная работа Коробкина Егора Александровича изложена на 157 страницах машинописного текста и содержит введение, обзор литературы, описание используемых материалов и методов, представление результатов исследования и их интерпретацию, заключение, основные выводы, перечень сокращений и условных обозначений, а также список использованных источников. В работе приведены 23 таблицы и 12 иллюстраций. Библиографический список насчитывает 345 источников, среди которых 31 отечественный и 314 зарубежных.

Текст научно-квалификационной работы представлен в логически стройной и последовательной форме, включая все необходимые разделы в соответствии с установленными требованиями. Диссертация оформлена на

В разделе «Введение» обоснована актуальность темы исследования и степень разработанности проблемы, четко сформулированы цель и задачи, раскрыта научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования. Описаны ключевые положения, выдвигаемые на защиту, а также рассмотрены вопросы апробации и личного вклада автора в исследование.

В первой главе автор представляет развернутый обзор литературы по теме исследования, структурированный в несколько подразделов. Литературный обзор отражает актуальное состояние научных знаний по рассматриваемой проблеме, демонстрируя эволюцию представлений об этиологии и патогенезе ХЛЛ, в том числе роль изменений редокс-статуса, общую характеристику и патогенез остеодеструктивного синдрома, прежде всего, остеопороза, некоторые данные о патогенезе снижения минеральной плотности костной ткани при ХЛЛ и др. гемобластозах.

Во второй главе подробно описаны методологические аспекты исследования. Представлены дизайн исследования, описание исследуемых групп, особенности их формирования в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра (Токио, 2010) с учетом примечаний к параграфу 29, внесенных Генеральной ассамблеей ВМА (Вашингтон, 2002, поправки от 2011 г.), с «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г., а также одобрением этического комитета ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протоколы № 3 от 10.04.2023 г., № 1 от 07.02.2025 г.).

Подробно описаны используемые клинико-инструментальные, иммунологические, биохимические методы, в том числе изучение ремоделирования костной ткани и редокс-статуса в костной ткани и в сыворотке, морфологические методы исследования в костной ткани, статистические методы.

Третья глава («Результаты исследования»), обобщает полученные данные, включает пять больших разделов: общая характеристика больных ХЛЛ,

верификация остеопении у больных с ХЛЛ, изменений ремоделирования костной ткани в патогенезе остеопении у больных ХЛЛ, показатели редокс-статуса в патогенезе остеопении при ХЛЛ, роль окислительного стресса в патогенезе остеопении у больных ХЛЛ.

В разделе, касающемся описания роли окислительного стресса в патогенезе остеопении у больных ХЛЛ с использованием методов математического моделирования выявлены взаимосвязи между показателями денситометрии и морфометрическими показателями костной ткани, между выраженностью окислительного стресса и признаками остеопении, создана математическая модель, которая показывает взаимосвязь между увеличением содержания продуктов ПОЛ в костной ткани и увеличением содержания продуктов ПОЛ в сыворотке, модель прогноза снижения минеральной плотности костной ткани через 6 месяцев наблюдения по содержанию продуктов ПОЛ в сыворотке на старте исследования.

В главе «Заключение» автор проводит детальный анализ и обсуждение полученных результатов, имеющих как научное, так и практическое применение; проводит аналитические сопоставления с результатами других научных коллективов.

В заключительной части автор не только подводит итоги, но и формулирует схему возможной роли окислительного стресса в сыворотке и в костной ткани в патогенезе остеопении при ХЛЛ с учетом собственных данных, а также сведений из литературных источников, предлагает схему патогенеза роли окислительного стресса в патогенезе остеопении при ХЛЛ.

Выводы исследования сформулированы объективно и обоснованно, в полном соответствии с поставленными задачами.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат полностью отражает содержание, результаты, основные положения и выводы диссертационного исследования Е.А. Коробкина.

Замечания по содержанию и оформлению диссертации

В представленной работе имеются отдельные стилистические погрешности, не носящие принципиальный характер, которые не снижают научной и практической значимости исследования. Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию нет, но тем не менее при ознакомлении с работой возник ряд вопросов для обсуждения:

1. Какова, по мнению автора, роль поражения почек в развитии остеопении? С учетом более тяжелого течения заболевания у больных ХЛЛ с остеопенией может быть и нарушение функции почек, приводящее и к нарушению электролитного обмена и дефициту витамина Д.
2. Автор изучал только мужчин. Однако ХЛЛ болеют и женщины. Как рассчитывать прогноз остеопении для женщин с ХЛЛ?
3. По сравнению с группой без остеопении у пациентов с остеопенией был исходно более, чем в 3 раза снижен уровень витамина Д. Может ли его уровень быть предиктором развития остеопении?

Возникшие вопросы не снижают научную и практическую значимость выполненной Е.А. Коробкиным диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа Коробкина Егора Александровича на тему: «Роль изменений редокс-статуса в патогенезе остеопении при хроническом лимфоцитарном лейкозе», выполненная под руководством д.м.н., профессора Осикова М.В., на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение научной задачи, имеющей важное значение для патологической физиологии — проведен комплексный анализ показателей ремоделирования костной ткани, изменений редокс-статуса в крови и в костной ткани и установлена роль окислительного стресса в патогенезе остеопении у больных с хроническим лимфоцитарным лейкозом. Полученные результаты обладают значительным практическим потенциалом и могут быть использованы для

